

Verlauf von Patienten mit infektiöser Endokarditis der linksseitigen Nativklappen und isolierten großen Vegetationen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Anne Freund

Geburtsdatum / Geburtsort:

16.06.1991 in Suhl

angefertigt am:

Herzzentrum Leipzig, Universitätsklinikum

Betreuer:

Privatdozent Dr. med. Steffen Desch

Prof. Dr. med. Gerhard Schuler

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 26.01.2016

**„Die ärztliche Praxis ist eine Kunst, kein Handel, eine Berufung, kein Geschäft;
eine Erwählung, die das Herz ebenso wie den Kopf fordert.“**

- Sir William Osler (1849 - 1919) -

INHALTSVERZEICHNIS

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABBILDUNGSSVERZEICHNIS	VIII
1 EINFÜHRUNG	1
1.1 Definition der Erkrankung und allgemeine Grundlagen	1
1.2 Geschichte und Entwicklung	4
1.3 Epidemiologie.....	5
1.4 Operationsindikationen.....	6
2 AUFGABENSTELLUNG	11
3 MATERIALIEN UND METHODEN	12
3.1 Patientenkollektiv	12
3.2 Erfassung der Patientencharakteristika.....	16
3.3 Bildgebende Verfahren.....	17
3.4 Therapieprinzipien.....	18
3.5 Langzeitverlaufskontrolle.....	21
3.6 Definition klinischer Ereignisse.....	22
3.7 Statistik.....	23
4 ERGEBNISSE.....	24
4.1 Patientencharakteristika	24
4.1.1 Demographische Daten, Vorerkrankungen, Aufnahmestatus und Prädispositionen	24

4.1.2	Mikrobiologische Befunde und Antibiotikatherapie.....	27
4.1.3	Echokardiographie und Computertomographie.....	28
4.1.4	Chirurgische Versorgung	30
4.2	Klinische Ereignisse	31
4.2.1	Prä- und intrahospitale Ereignisse	31
4.2.2	Klinische Ereignisse im Langzeitverlauf	33
4.3	Prädiktoren der Langzeitmortalität.....	34
5	DISKUSSION	37
5.1	Abwägung der Befürwortung einer operativen Therapie	38
5.1.1	Gründe für die Erwägung einer chirurgischen Therapie.....	39
5.1.2	Entwicklung des Risikos embolischer Ereignisse unter Antibiotikatherapie	41
5.1.3	Einfluss der Zeitspanne zwischen Beginn der Antibiotikatherapie und operativer Therapie	42
5.1.4	Nutzen einer operativen Therapie	43
5.2	Schlussfolgerung.....	45
5.3	Grenzen der Arbeit.....	46
6	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	47
7	LITERATURVERZEICHNIS	49
8	ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT	54
9	LEBENS LAUF.....	55
10	DANKSGAGUNG.....	56

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

Freund, Anne

Klinischer Verlauf von Patienten mit infektiöser Endokarditis der linksseitigen Nativklappen und isolierten großen Vegetationen

Universität Leipzig, Dissertation

64 S., 50 Lit., 8 Abb., 11 Tab.

REFERAT:

Ziel der Studie war es zu analysieren, inwiefern eine Operation bei Patienten mit einer infektiösen Endokarditis der linksseitigen Nativklappen und einer Vegetationsgröße $\geq 10\text{mm}$ als alleinige Operationsindikation das Überleben beeinflusst.

Es wurden 71 Patienten retrospektiv eingeschlossen und eine Langzeitverlaufskontrolle durchgeführt. 59 Patienten wurden operativ behandelt, 12 rein konservativ.

Eine chirurgische Behandlungsstrategie war im Vergleich zu rein medikamentöser Therapie mit einer signifikanten Erhöhung der Langzeitmortalität verbunden ($p=0,03$, Log-rank-Test; unadjustierte Analyse). In einem multivariaten Cox-Regressionsmodell zeigten chirurgische Behandlung, Beteiligung der Mitralklappe, Staphylokokkus aureus-positive Blutkulturen und höheres Alter einen Trend als unabhängige Prädiktoren der Langzeitmortalität.

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich symptomatischer systemischer Embolien nach Therapiebeginn und Zahl erneuter Endokarditiden bestand nicht.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE = Angiotensin Converting Enzyme

CT = Computertomographie

ESC = European Society of Cardiology

HACEK = *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*,
Cardiobacterium hominis, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*

IE = infektiöse Endokarditis

i.v. = intravenös

KI = Konfidenzintervall

MRT = Magnetresonanztomographie

OR = Odds Ratio

vs. = versus

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Indikation und Zeitpunkt einer chirurgischen Therapie bei linksseitiger Nativklappenendokarditis nach Habib et al. ³	8
Tabelle 2	Modifizierte Duke-Kriterien nach Li et al. ³²	12
Tabelle 3	Komorbiditätsindex nach Charlson ³⁴	16
Tabelle 4	Antibiotikaregime bei infektiöser Nativklappenendokarditis ³	19
Tabelle 5	Patientencharakteristik.....	25
Tabelle 6	Mikrobiologische Befunde und Zeit bis Beginn der Antibiotikatherapie	27
Tabelle 7	Befunde der Echokardiographie und Durchführung einer Computertomographie.....	29
Tabelle 8	Chirurgische Intervention	30
Tabelle 9	Klinische Ereignisse prä- und intrahospital	32
Tabelle 10	Ergebnisse der univariaten Analyse.....	34
Tabelle 11	Prädiktoren der Langzeitmortalität in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse	35

ABBILDUNGSSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Sektionsbefund bei Aortenklappenendokarditis mit zentraler Vegetation ⁵	3
Abbildung 2	Echokardiographischer Befund einer Vegetation der Mitralklappe bei infektiöser Endokarditis (modifiziert nach Vrettou et al. ⁶)	3
Abbildung 3	Flussdiagramm zur Patientenselektion	15
Abbildung 4	Definition der Durchmesser einer Vegetation nach Sanfilippo et al. ³⁶	17
Abbildung 5	Lokalisation der Infektion	28
Abbildung 6	Systemische Embolisationen vor und nach Beginn der Antibiotikatherapie	31
Abbildung 7	Klinische Ereignisse „Tod“ und „erneute Endokarditis“	33
Abbildung 8	Adjustierte Überlebenswahrscheinlichkeitskurven zwischen konservativer und operativer Behandlung nach multivariater Cox-Regressionsanalyse	36

1 EINFÜHRUNG

1.1 Definition der Erkrankung und allgemeine Grundlagen

Bei der infektiösen Endokarditis handelt es sich um eine bakterielle oder durch Pilze verursachte Entzündung des Endokards, die bevorzugt den Klappenapparat befällt.

Davon sind abakterielle Formen der Endokarditis abzugrenzen, wie sie bei rheumatischem Fieber (Endocarditis verrucosa rheumatica) oder bei Autoimmunerkrankungen wie dem Systematischen Lupus Erythematoses (Endocarditis thrombotica Libman-Sacks) auftreten.

Neben lokalen Schädigungen, wie Zerstörung der Herzklappenstruktur sowie Bildung von Abszessen und thrombogenen Strukturen, zeichnet sich die Erkrankung vor allem durch eine systemische Beteiligung durch Komplikationen wie konsekutiver Herzinsuffizienz, Gefäßembolien und Entwicklung einer Sepsis aus.

Pathogenetisch bedarf es für eine Kolonisation des Endothels durch Mikroorganismen zum einen einer Schädigung der Oberfläche. Die Ursachen dieser sind vielfältig. So können degenerative Schäden der Herzklappen, turbulenter Blutfluss, kongenitale Herzfehler, abakterielle Entzündungen in Folge systemischer Erkrankungen wie dem rheumatischen Fieber und intrakardiale Fremdkörper (Elektroden, prothetische Herzklappen) einen Endothelschaden hervorrufen.^{1, 2} Zum anderen muss eine transiente Bakteriämie vorhanden sein, wodurch vor allem Patienten mit invasiven Prozeduren und i.v.-Drogenabhängige gefährdet sind.³ Eine Ausnahme dieser klassischen Endokardbesiedelung bildet die Infektion mit *Staphylokokkus aureus*. Diese können über ein Fibronectin-bindendes Protein, welches bei lokaler Entzündung gebildet wird, in Endothelzellen internalisiert werden. So sind sie in der Lage, Endothel auch ohne strukturelle Vorschädigungen zu befallen und sich innerhalb der Zellen der körpereigenen Immunabwehr und antimikrobieller Substanzen zu entziehen.⁴

Der größte Teil der infektiösen Endokarditiden wird durch bakterielle Erreger hervorgerufen. Pilze sind mit 2% nur selten als verursachende Organismen nachzuweisen. In den Blutkulturen der betroffenen Patienten wird am häufigsten

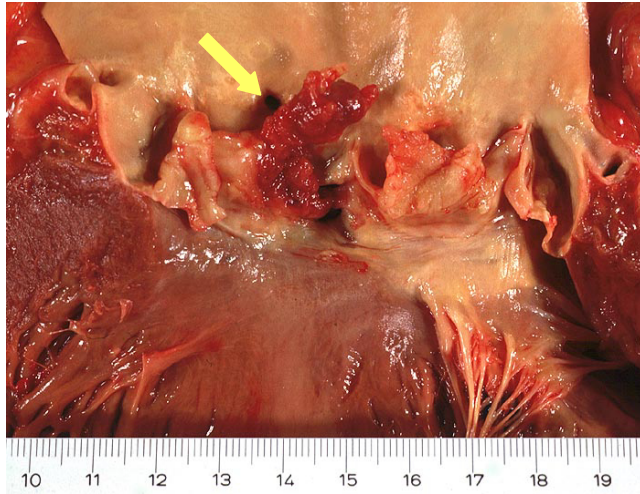
Staphylokokkus aureus nachgewiesen, gefolgt von Koagulase-negativen Staphylokokken, die meist fremdmaterialassoziiert auftreten, Viridans-Streptokokken, Enterokokken und Streptokokkus bovis, selten durch Erreger der HACEK-Gruppe.³

Das häufigste Symptom der infektiösen Endokarditis ist Fieber mit einem Auftreten in 96% der Fälle, gefolgt vom Vorkommen eines neuen oder der Verschlechterung eines bestehenden Herzgeräusches, Hämaturie, symptomatischen Gefäßembolien und Splenomegalie. Früher häufig beschriebene Merkmale der Erkrankung, wie Janeway-Läsionen, Osler-Knötchen und Splinter-Hämorrhagien sind heute selten. Sie treten in weniger als 10% der Fälle auf.^{2, 3} Es wird ein akuter klinischer Verlauf mit sehr schnell einsetzenden lebensbedrohlichen Symptomen von einem subakuten unterschieden, der meist unklares Fieber als Leitsymptom zeigt und durch vergrünende Streptokokken verursacht wird.

Neben klinischer Untersuchung und Blutkulturen gilt die Echokardiographie als wegweisendes Diagnostikum. Hierbei können neben Abszessen, Fisteln, Aneurysmen und hämodynamischen Folgen der Klappenschädigungen vor allem Vegetationen als typisches Erscheinungsbild der Endokarditis nachgewiesen werden (Abbildung 1, 2). Sie sind definiert als oszillierende oder nicht oszillierende intrakardiale Masse mit Befestigung an einer Herzklappe oder anderen endokardialen Strukturen.² Pathogenetisch entstehen sie durch die sekundäre Anlagerung von Fibrin, Thrombozyten und Leukozyten an durch Erreger kolonisiertem Endokard.⁵

Die Behandlung der infektiösen Endokarditis erfolgt generell durch eine systemische Antibiotikatherapie, die bei bestehender Notwendigkeit durch eine operative Versorgung der strukturellen Schädigungen ergänzt wird.

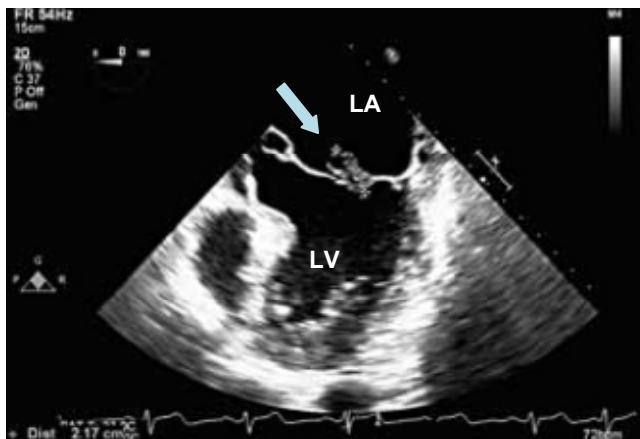
Abbildung 1 Sektionsbefund bei Aortenklappenendokarditis mit zentraler Vegetation⁶



© PathoPic

Pfeil: Vegetation der Aortenklappe

Abbildung 2 Echokardiographischer Befund einer Vegetation der Mitralklappe bei infektiöser Endokarditis (modifiziert nach Vrettou et al.⁷)



Abkürzungen: LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel

Pfeil: Vegetation der Mitralklappe

1.2 Geschichte und Entwicklung

Die Entzündung des Herzens ist bereits seit der Antike eine gefürchtete Erkrankung. Die dreiteilige Schichtung des Organs war jedoch bis in die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts unbekannt. Daher wurde das Krankheitsbild der Endokarditis erst im Jahre 1841 vom Franzosen Bouillaud zum ersten Mal beschrieben. Er unterschied bereits zu diesem Zeitpunkt eine rheumatische und eine infektiöse Form.⁸ Zeitgleich entwickelte sich das Gebiet der Mikrobiologie rasant, sodass in den siebziger Jahren des 19. Jahrhunderts die ersten Erreger aus infizierten Klappen isoliert werden konnten. Auch gelang erstmals die Erhebung mikrobiologischer Befunde aus Blutkulturen betroffener Patienten.⁹

Am Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb Sir William Osler in seiner dreiteiligen Schrift zu Historie, Symptomen, Diagnose und Pathogenese der infektiösen Endokarditis das Krankheitsbild zwar detailliert, jedoch galt die Erkrankung bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts als unheilbar. Sie ging mit einer Mortalität von nahezu 100% einher.¹⁰⁻¹²

Seit 1948 konnte diese hohe Sterblichkeitsrate dank der Entwicklung einer steigenden Zahl antibiotischer Substanzen sukzessive gesenkt werden.⁹

Durch die Entwicklung der Herzchirurgie etablierte sich seit 1960 zudem die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie der infektiösen Endokarditis. Anfangs wurde erst nach Abheilung der floriden Entzündung eine operative Sanierung vorgenommen, dann zunehmend während des aktiven Entzündungsprozesses.^{9, 13}

Bis in die fünfziger Jahre des 20. Jahrhunderts beruhte die Diagnostik der infektiösen Endokarditis auf klinischem Erscheinungsbild, Auskultation und Blutkulturen. Dies wurde mit der Einführung der Echokardiographie revolutioniert. Sie stellte die erste Möglichkeit dar, Vegetationen, Abszesse und andere strukturelle Schädigungen des Herzens nicht-invasiv sichtbar zu machen. Der Durchbruch gelang mit der Etablierung des transösophagealen Echokardiogramms in den siebziger Jahren, welches die Detektionsrate vor allem bei linksseitigen Schädigungen deutlich erhöhte und durch die Kombination mit einer Farbduplex-Komponente in den achtziger Jahren an Aussagekraft über hämodynamische Folgen der Schädigungen gewann.¹⁴

Die Sensitivität der transthorakalen Echokardiographie zur Detektion endokarditistypischer Läsionen liegt mittlerweile bei 40-63%, die der transösophagealen sogar bei 90-100%.¹⁵

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der infektiösen Endokarditis liegt heute bei 3-8 je 100.000 Einwohner.¹⁶⁻

¹⁹ Sie zeigt eine wieder steigende Tendenz. Zum einen ist dies mit dem steigenden Alter der Bevölkerung und der damit höheren Prävalenz degenerativer Klappenschäden als Prädisposition zu begründen. Zum anderen steigt die Zahl invasiver medizinischer Prozeduren, korrigierter angeborener Herzfehler und Patienten mit prothetischem Klappenersatz.²⁰

Nachdem über Jahrzehnte die Mortalität sukzessive gesenkt werden konnte, scheint sie seit den siebziger Jahren wieder zu steigen.¹⁹. Auch ist sie im Vergleich zu anderen Erkrankungen hoch. So liegt die Wahrscheinlichkeit, während der initialen Hospitalisierung zu versterben, bei 10-20%.^{16, 21-23} Die Langzeit-Mortalität ist mit 30% nach einem Jahr und bis zu 40% nach fünf Jahren beziffert.^{21, 24}, vergleichbar mit einem Kolonkarzinom im Stadium IIIb.²⁵

Vor allem höheres Alter, Komorbidität, auftretende Herzinsuffizienz, große Vegetationen, zerebrale Embolien, Abszessbildung und Pilze als Erreger gehen mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einher.²

Ein Wiederanstieg der Mortalität ist damit zu begründen, dass durch die heute stark gesunkene Zahl der Fälle von prädisponierenden Klappenschädigungen durch rheumatisches Fieber und die höhere Inzidenz degenerativer Klappenschäden eine Verschiebung von jungen Betroffenen zu älteren Patienten stattfindet. Weiterhin verlaufen die Erkrankungen immer häufiger akut, da die Zahl aggressiver Krankheitserreger wie Staphylokokkus aureus aufgrund immer mehr invasiv durchgeführter medizinischer Maßnahmen steigt.^{16, 26, 27} So wurde die Streptokokken-Endokarditis mit häufig subakutem Verlauf von der Infektion mit Staphylokokkus aureus als häufigste Form abgelöst.³

1.4 Operationsindikationen

Annähernd die Hälfte der Patienten mit einer infektiösen Endokarditis wird heute operiert, vor allem, wenn die Erkrankung durch einen oder mehrere der oben genannten Faktoren kompliziert ist.^{3, 24, 28} Die Therapie besteht dabei aus der Rekonstruktion der Klappe oder einem mechanischen beziehungsweise biologischen Klappenersatz.

Jedoch ist die Evidenzlage der einzelnen Operationsindikationen nicht zufriedenstellend. Es wird für folgende Indikationen bei Linksherzendokarditis der Nativklappen in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) eine Klasse I-Empfehlung ausgesprochen (Tabelle 1):

Herzinsuffizienz aufgrund Zerstörung der Klappen oder umliegender Strukturen, lokal nicht kontrollierte Infektion (Abszesse, Fisteln oder wachsende Vegetationen) persistierendes Fieber und positive Blutkulturen über 7-10 Tage, Infektionen durch Pilze oder multiresistente Erreger und systemische Embolien bei Vegetationen >10 mm trotz adäquater antibiotischer Therapie.

Alle aufgeführten Indikationen sind jedoch nur durch nicht-randomisierte Studien belegt, beziehungsweise durch Expertenmeinungen empfohlen (Evidenzgrad B oder C).

Der häufigste Grund für chirurgische Eingriffe ist das Auftreten einer Herzinsuffizienz. Diese ist mit einem Vorkommen in 50-60% der Fälle infektiöser Endokarditis sehr häufig und bereits eine etablierte Operationsindikation.²⁸

Viel schwieriger ist die Entscheidungsfindung bei Patienten, die lediglich aufgrund einer großen Vegetation (>10 mm oder >15 mm) operiert werden sollen, denn diese Indikation entspricht lediglich einem Empfehlungsgrad IIb und einem Evidenzgrad C, sowohl in den europäischen, als auch in den amerikanischen Leitlinien.^{2, 29}

Der Anteil der Endokarditispatienten mit Vegetationen ist mit 85-90% hoch. 58% dieser Patienten weisen Vegetationsgrößen über 10 mm, 27% über 15 mm auf. Jedoch besitzt der größte Teil dieser Patienten meist mindestens eine weitere Operationsindikation.³⁰ Eine systematische und aussagekräftige Evaluation ist daher schwierig.

Der Grund, warum bei Patienten mit großen Vegetationen und ohne weitere Operationsindikation eine chirurgische Therapie in Betracht gezogen wird, ist das Ziel, die Zahl systemischer Embolien zu verringern, welche hauptsächlich die

arteriellen Stromgebiete von Gehirn, Milz und Niere betreffen.²¹ Gleichzeitig ist jedoch bewiesen, dass die Zahl dieser Ereignisse stark zurückgeht, sobald eine leitliniengerechte Antibiotikatherapie eingeleitet wurde.^{21, 30-32}

Bisher wurde keine Studie durchgeführt, die zeigt, inwiefern eine Operation bei Patienten mit einer linksseitigen Nativklappenendokarditis und großen Vegetationen ohne weitere Operationsindikation einen Vorteil gegenüber konservativer Therapie bringt.

Tabelle 1 Indikation und Zeitpunkt einer chirurgischen Therapie bei linksseitiger Nativklappenendokarditis nach Habib et al.²

Indikation	Zeitpunkt*	Empfehlungsgrad**	Evidenzgrad***
Herzinsuffizienz			
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit schwerer akuter Insuffizienz oder Klappenobstruktion mit resultierendem refraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock	Notfall	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit Fistel in eine Herzkammer oder ins Perikard mit resultierendem refraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock	Notfall	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit schwerer akuter Insuffizienz oder Klappenobstruktion mit persistierender Herzinsuffizienz oder echokardiographischen Zeichen einer beginnenden Dekompensation (früher Mitralklappenschluss oder pulmonale Hypertonie)	Dringend	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit schwerer Klappeninsuffizienz ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz	Elektiv	IIa	B

Indikation	Zeitpunkt*	Empfehlungsgrad**	Evidenzgrad***
Unkontrollierte Infektion			
Lokal unkontrollierte Infektion (Abszess, Pseudoaneurysma, Fistel, progrediente Vegetation)	Dringend	I	B
Persistierendes Fieber und positive Blutkulturen >7-10 Tage	Dringend	I	B
Infektion durch Pilze oder multiresistente Erreger	Dringend/ Elektiv	I	B
Prävention embolischer Ereignisse			
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit großen Vegetationen (>10 mm) und einem oder mehr embolischen Ereignissen trotz adäquater Antibiotikatherapie	Dringend	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis mit großen Vegetationen (>10 mm) und anderen Prädiktoren eines komplizierten Verlaufs (Herzinsuffizienz, persistierende Infektion, Abszess)	Dringend	I	C
Isolierte sehr große Vegetationen (> 15 mm)****	Dringend	IIb	C

* Notfall: Operation innerhalb von 24 Stunden, Dringend: Operation innerhalb weniger Tage, Elektiv: Operation nach mindestens ein oder zwei Wochen antibiotischer Therapie

** Empfehlungsgrade: Grad I: Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass die Therapie vorteilhaft, nützlich, effektiv ist, Grad II: widersprüchliche Evidenz und/oder divergente

Meinungen hinsichtlich Nützlichkeit/Effektivität (Grad IIa: Wichtung der Evidenz/Meinung auf Seiten der Nützlichkeit/Effektivität, Grad IIb: Nützlichkeit/Effektivität weniger gut durch Evidenz/Meinung belegt), Grad III: Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann

*** Evidenzgrade: Grad A: Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen, Grad B: Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien, Grad C: Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

**** Operation sollte bevorzugt werden, wenn bei dem Eingriff die native Klappe erhalten werden kann

2 AUFGABENSTELLUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen erstmals operativ und rein konservativ behandelte Patienten mit einer infektiösen Endokarditis der linksseitigen Nativklappen und Vegetationsgrößen ≥ 10 mm als alleinige Operationsindikation gegenübergestellt werden.

Dabei stehen folgende Fragestellungen im Mittelpunkt:

1. Geht ein operativer Therapieansatz mit einem Überlebensvorteil einher?
2. Gibt es einen Unterschied bezüglich der Zahl neu auftretender systemischer Embolien?
3. Ist eine der beiden Gruppen durch eine höhere Rate erneuter Endokarditiden betroffen?
4. Welche Merkmale stellen Prädiktoren einer erhöhten Mortalität dar?

3 MATERIALIEN UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden alle Patienten identifiziert, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 30.06.2012 mit einer nach den modifizierten Duke-Kriterien definitiven Endokarditis (Tabelle 2) in der Klinik für Kardiologie des Herzzentrums Leipzig in Behandlung waren. Von diesen wurden alle Patienten ausgewählt, die eine bakterielle Endokarditis der linksseitigen Nativklappen aufwiesen (Aorten-, Mitralklappe oder beide) und deren Vegetationsgröße mindestens 10 mm betrug.

Tabelle 2 Modifizierte Duke-Kriterien nach Li et al.³³

Major-Kriterien	
Positive Blutkulturen für eine IE	Typische Mikroorganismen einer IE in zwei unabhängigen Blutkulturen (<i>Vergrünende Streptokokken</i> , <i>Streptokokkus bovis</i> , <i>Staphylokokkus aureus</i> , <i>HACEK-Gruppe</i> , <i>ambulant erworbene Enterokokkenspezies</i>) ohne Vorhandensein eines Primärfokus oder wiederholt positive Blutkulturen mit Mikroorganismen, die mit einer IE vereinbar sind oder einzelne positive Blutkultur für <i>Coxiella burnetti</i> oder Phase I IgG Antikörpertiter >1:800
Positive Echokardiographie	Vegetation, Abszess, neu aufgetretene teilweise Dehiszenz einer prothetischen Klappe neue Klappeninsuffizienz

Minor-Kriterien	
Prädisposition	Prädisponierende Vorschädigung am Herzen, i.v.-Drogengebrauch
Fieber	Körpertemperatur >38 °C
Vaskuläre Befunde	Arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Hämorrhagien, Blutung der Konjunktiven, Janeway-Läsionen
Immunologische Befunde	Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth-Flecken, Rheumafaktor
Mikrobiologie	Positive Blutkulturen, die nicht einem Major-Kriterium entsprechen oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem Erreger, der mit einer IE vereinbar ist

Definitive infektiöse Endokarditis: 2 Major-Kriterien oder 1 Major- und 3 Minor-Kriterien oder 5 Minor-Kriterien, mögliche infektiöse Endokarditis: 1 Major und 1 Minor-Kriterium oder 3 Minor-Kriterien

Abkürzungen: IE = Infektiöse Endokarditis, HACEK = Aggregatibacter aphrophilus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae

Alle Patienten, die nach den aktuellen ESC-Leitlinien zur Behandlung einer infektiösen Endokarditis eine oder mehrere Operationsindikationen außer der isolierten Größe ihrer Vegetation aufwiesen, wurden vom Patientenkollektiv ausgeschlossen. Dazu gehören eine mittelgradig bis schwere Herzinsuffizienz durch Klappenstenose oder -regurgitation, Abszess-, Fistel-, sowie Aneurysmabildung, fehlendes Ansprechen auf eine leitliniengerechte Antibiotikatherapie (persistierendes Fieber, Zunahme der Vegetationen, embolisches Ereignis nach Antibiosebeginn) und

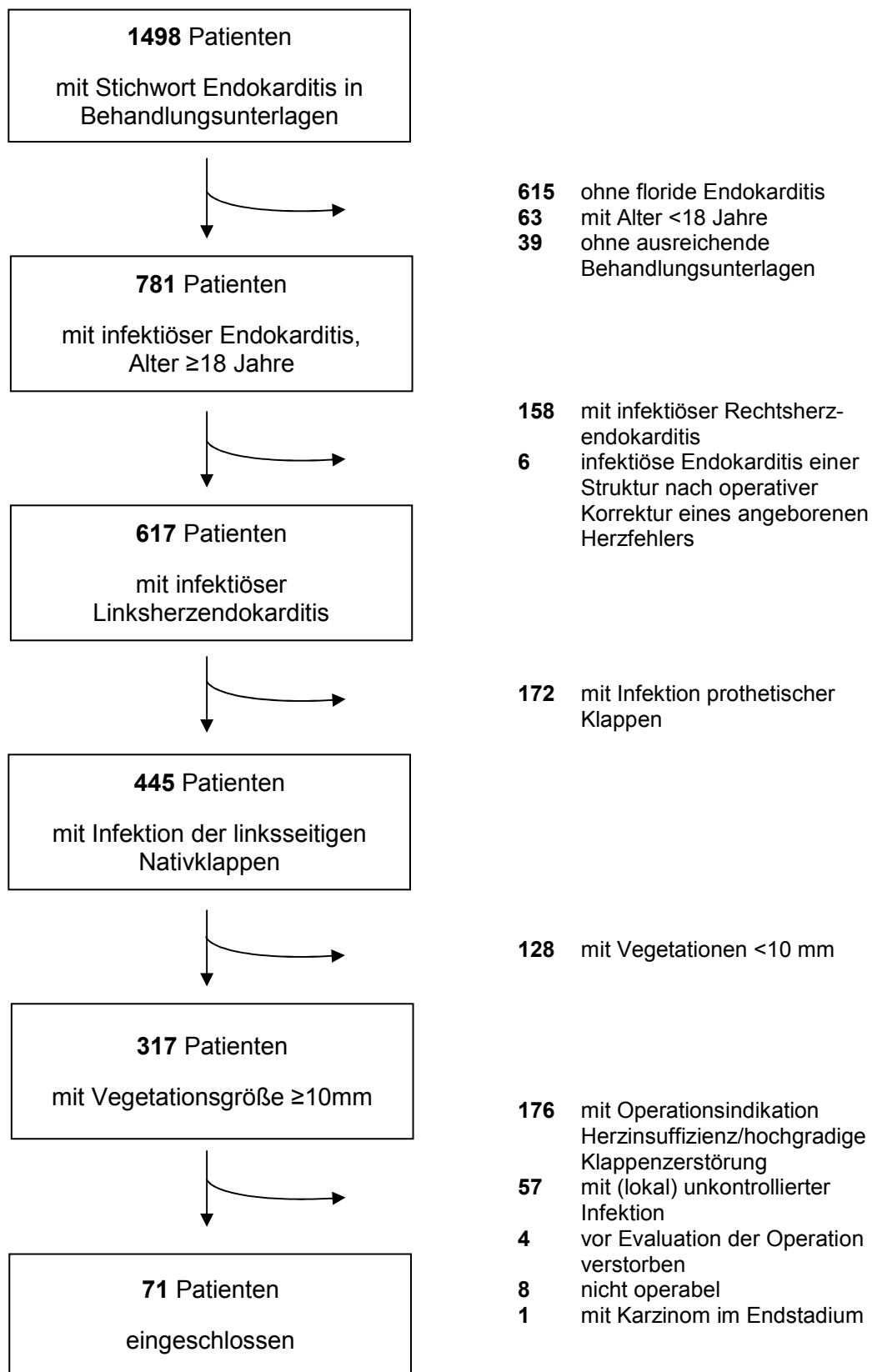
hochgradige Klappenfunktionsstörungen (Stenose oder Insuffizienz) ohne begleitende Herzinsuffizienz.²

Patienten, deren Operabilität aufgrund septischen Schocks, fulminanter zerebraler Embolien und limitierender Begleiterkrankungen nicht gegeben war, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Insgesamt wiesen 1498 Patienten das Stichwort „Endokarditis“ in ihren Behandlungsunterlagen auf, wovon 781 Patienten mit einem Alter über 18 Jahre an einer floriden infektiösen Endokarditis erkrankt waren (Abbildung 3). Bei 617 Fällen handelte es sich um eine Infektion der linken Herzseite, bei 445 davon um eine Endokarditis der Nativklappen. 317 Patienten (71,2%) mit einer linksseitigen Nativklappenendokarditis wiesen eine Vegetationsgröße von mindestens 10 mm auf, wovon 233 (73,5%) aufgrund weiterer Operationsindikationen außer der Größe ihrer Vegetationen ausgeschlossen wurden (176 Patienten mit Herzinsuffizienz oder hochgradiger Klappenzerstörung, 57 Patienten mit lokal unkontrollierter Infektion oder therapieresistentem Verlauf). Von 84 Patienten ohne weitere Operationsindikation wurden weitere 13 ausgeschlossen, da sie bereits vor der Evaluation einer Operation verstorben waren, ihre Operabilität nicht gegeben war oder sie sich im finalen Stadium einer malignen Erkrankung befanden.

Somit wurden 71 Patienten in die vorliegende Arbeit einbezogen. Dies entspricht 16,0% der Infektionen linksseitiger Nativklappen, beziehungsweise 9,1% aller erwachsenen Patienten mit infektiöser Endokarditis im beschriebenen Zeitraum.

Abbildung 3 Flussdiagramm zur Patientenselektion



3.2 Erfassung der Patientencharakteristika

Folgende Daten wurden unter Zuhilfenahme der Behandlungsunterlagen erfasst: Demographische Merkmale wie Alter und Geschlecht, Body Mass Index, Komorbiditätsindex nach Charlson (Tabelle 3), kardiovaskuläre Risikofaktoren, prädisponierende Vorschädigungen am Herzen, i.v.-Drogengebrauch, kardiovaskuläre Dauermedikation, logistischer EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)³⁴, vorausgegangene Endokarditis, Vorhandensein vorausgegangener herzchirurgischer Eingriffe, Fieber (>38°C), Wachheitsgrad bei Aufnahme und die Dauer zwischen dem ersten Arztkontakt aufgrund der Beschwerden und dem Beginn einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie².

Es wurden Labordaten bei Aufnahme (Leukozytenzahl, Hämoglobin, glomeruläre Filtrationsrate, C-reaktives Protein), mikrobiologische Ergebnisse der Blutkulturen und alle embolischen Ereignisse vor und nach Beginn der antibiotischen Therapie, sowie deren Lokalisation erfasst. Diese galten durch den Befund in einem bildgebenden Verfahren (vorwiegend Computertomographie (CT)) als gesichert.

Tabelle 3 Komorbiditätsindex nach Charlson³⁵

Wichtung	Erkrankung
1	Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz, periphere Gefäßerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Ulzeration, milde Lebererkrankung, Diabetes
2	Hemiplegie, mittlere bis schwere Nierenerkrankung, Diabetes mit Endorganschäden, Tumor, Leukämie, Lymphom
3	mittlere bis schwere Lebererkrankung
6	metastasierender solider Tumor, AIDS

Der Score ergibt sich durch die Summierung der Wichtung jeder einzelnen koexistenten Erkrankung.

3.3 Bildgebende Verfahren

Bei allen Patienten wurde bei Aufnahme eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Da die originale Bilddokumentation nicht mehr vorlag, wurden Befundbriefe zu Hilfe genommen, um die Merkmale Ejektionsfraktion, Grad der Klappenfunktionsstörung nach publizierten Standards³⁶, systolischer pulmonalarterieller Druck, Vegetationsgröße, -lokalisation und –mobilität zu erfassen. Die Vegetationsgröße wurde in mehreren Ebenen vermessen, wobei der größte Wert für die Analyse verwendet wurde. Der Mobilitätsgrad wurde nach Sanfilippo et al. in vier Kategorien eingeteilt (Abbildung 4):

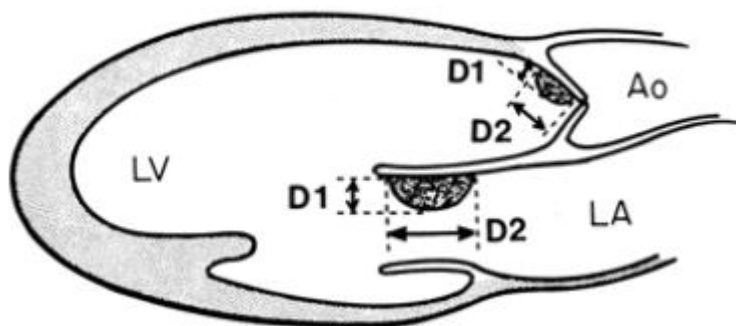
Grad 1 = keine Mobilität

Grad 2 = mobil breitbasig (paralleler Durchmesser (D2) größer als in den Raum ragender Durchmesser (D1))

Grad 3 = mobil stielförmig (in den Raum ragender Durchmesser (D1) größer als paralleler Durchmesser (D2))

Grad 4 = prolabierend (Überkreuzen der Koaptationslinie während des Herzzyklus).³⁷

Abbildung 4 Definition der Durchmesser einer Vegetation nach Sanfilippo et al.³⁷



D1 = in den Raum ragender Durchmesser

D2 = paralleler Durchmesser

Abkürzungen: AO = Aorta, LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel

Eine Schädel-, Thorax- und Abdomen-CT wurde bei allen Patienten außer bei bestehenden Kontraindikationen routinemäßig bei Aufnahme durchgeführt.

3.4 Therapieprinzipien

Bei der Behandlung wurden eine operative Therapie und eine rein konservative Therapie mittels leitliniengerechter Antibiotikatherapie (Tabelle 4) unterschieden. Die Operation wurde durch die Klinik für Herzchirurgie des Herzzentrums Leipzig durchgeführt. Im Falle einer chirurgischen Therapie wurden der Zeitpunkt, sowie die Operationstechnik (Rekonstruktion der Klappe, mechanischer oder biologischer Klappenersatz) erfasst.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer wurde durch den Tag der Entlassung bestimmt. Im Falle einer sofortigen Anschlussheilbehandlung wurde der letzte Tag der stationären Rehabilitation verwendet.

Tabelle 4 Antibiotikaregime bei infektiöser Nativklappenendokarditis²

(1) Orale Streptokokken und Gruppe-D-Streptokokken		
Antibiotikum	Dosierung und Applikationsweg	Dauer (Wochen)
Penicillin-empfindliche Stämme (MHK < 0,125 mg/l)		
Standardbehandlung		
Penicillin G oder Amoxicillin oder Ceftriaxon	12-18 Millionen U/d i.v. in 6 Einzeldosen 100-200 mg/kg/d i.v. in 4-6 Dosen 2 g/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis	4 4 4
Zweiwöchige Behandlung		
Penicillin G oder Amoxicillin oder Ceftriaxon mit Gentamycin oder Netilmicin	12-18 Millionen U/d i.v. in 6 Dosen 100-200 mg/kg/d i.v. in 4-6 Dosen 2 g/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis 4-5 mg/kg/d i.v. in 1 Dosis	2 2 2 2 2
bei β-Laktam-Allergie		
Vancomycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen	4
Relative Penicillinresistenz (MHK 0,125-2 mg/l)		
Standardbehandlung		
Penicillin G oder Amoxicillin mit Gentamycin	24 Millionen U/d in 6 Dosen 200 mg/kg/d i.v. in 4-6 Dosen 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis	4 4 2
bei β-Laktam-Allergie		
Vancomycin mit Gentamycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 1 Dosis	4 2
(2) Staphylokokken		
Methicillin-empfindliche Staphylokokken		
(Flu)cloxacillin oder Oxacillin mit Gentamycin	12 g/d i.v. in 4-6 Dosen 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	4-6 3-5 Tage
bei β-Laktam-Allergie oder Methicillin-resistenten Staphylokokken		
Vancomycin mit Gentamycin	12-18 Millionen U/d i.v. in 6 Dosen 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	4-6 3-5 Tage

(3) Enterokokken		
β-Laktam. und Gentamycinempfindliche Stämme		
Amoxicillin oder Ampicillin mit Gentamycin	200 mg/kg/d i.v. in 4-6 Dosen 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	4-6 4-6
bei β-Laktam-Allergie		
Vancomycin mit Gentamycin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	6 6
(4) Empirische Behandlung		
Standardtherapie		
Ampicillin-Sulbactam oder Amoxicillin-Clavulansäure mit Gentamycin	12 g/d i.v. in 4 Dosen 12 g/d i.v. in 4 Dosen 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen	4-6 4-6 4-6
bei β-Laktam-Allergie		
Vancomycin mit Gentamycin und Ciprofloxacin	30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen 3 mg/kg/d i.v. oder i.m. in 2 oder 3 Dosen 1000 mg/d oral in 2 Dosen oder 800 mg/d i.v. in 2 Dosen	4-6 4-6 4-6

Abkürzungen: MHK = Minimale Hemmkonzentration; U = Unit, d = Tag;

i.v. = intravenös; i.m. = intramuskulär

3.5 Langzeitverlaufskontrolle

Die klinischen Verlaufskontrollen wurden mithilfe eines strukturierten telefonischen Interviews unter Verwendung eines Fragebogens durchgeführt. Dabei wurden Vorhandensein und Zeitpunkt von erneuter Endokarditis, symptomatischer Schlaganfall und Tod, sowie die Todesursache nach untenstehenden Definitionen erfasst.

3.6 Definition klinischer Ereignisse

Alle operationsassoziierten Blutungen wurden als Typ 4-Blutung im Sinne der Definition des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) klassifiziert. Dazu zählen perioperative intrakranielle Blutungen innerhalb von 48 Stunden, Reoperation zur Blutungskontrolle, Transfusion von mehr als fünf Einheiten Erythrozytenkonzentrat und mehr als zwei Liter Förderung durch die Thoraxdrainage innerhalb von 24 Stunden.³⁸

Als symptomatischer Schlaganfall galten alle neuen neurologischen Defizite zerebralen Ursprungs, die länger als 24 Stunden anhielten und in einem irreversiblen Hirnschaden oder körperlicher Beeinträchtigung resultierten in Verbindung mit Zeichen einer Ischämie/Hämorrhagie in einem CT oder MRT des Kopfes.

Tod wurde in (I) definitiv oder vermutet kardiovaskulär und (II) nicht-kardiovaskulär eingeteilt. Ausschlaggebend dabei waren Behandlungsunterlagen oder Informationen durch behandelnde Ärzte oder Verwandte. Jeder Todesfall, in dem keine definitive nicht-kardiovaskuläre Ursache belegt werden konnte, wurde als kardiovaskulär definiert; Tod unbekannter Ursache eingeschlossen.

3.7 Statistik

Alle kategoriellen Variablen werden als numerische Werte und Prozentzahlen angegeben, kontinuierliche Daten als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen. Unterschiede zwischen der chirurgisch und konservativ behandelten Gruppe wurden durch den Chi-Quadrat-Test für kategorielle Variablen und den Student-T-Test für normalverteilte kontinuierliche Daten beziehungsweise durch den nichtparametrischen Wilcoxon-Rangsummentest für nicht normalverteilte Merkmale bestimmt. Zum Vergleich der Überlebenszeitdaten wurde der Log-rank-test verwendet. Um Prädiktoren für die Langzeitmortalität zu bestimmen, wurde ein multivariates Cox-Regressionsmodell entwickelt. Es wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Diabetes mellitus, embolisches Ereignis vor Beginn der Antibiotikatherapie, Zeit zwischen Auftreten der ersten Symptome und Beginn der Antibiotikatherapie, Anzahl der Vegetationen, maximale Länge der Vegetationen, Vorhandensein mobiler Vegetationen, Befall der Mitralklappe, Blutkulturen positiv mit Staphylokokkus aureus, Vorhandensein vorausgegangener herzchirurgischer Eingriffe und operative Behandlung der Endokarditis evaluiert. Nur Variablen mit einem p-Wert $<0,10$ in der univariaten Analyse wurden in das multivariate Modell aufgenommen, um die Zahl der prädiktiven Merkmale in Gegenüberstellung zu der vergleichsweise geringen Anzahl klinischer Ereignisse zu reduzieren. Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle statistischen Analysen erfolgten mithilfe des Programms SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 71 Patienten mit einer infektiösen Linksherzendokarditis der Nativklappen und isoliert großen Vegetationen (≥ 10 mm) in die vorliegende Analyse eingeschlossen.

4.1.1 Demographische Daten, Vorerkrankungen, Aufnahmezustand und Prädispositionen

Das mittlere Alter betrug 66 Jahre (Tabelle 5). 63% der Patienten waren männlich. Dreiviertel der Kohorte besaß eine prädisponierende Vorschädigung am Herzen, doch nur ein Patient war zuvor aufgrund einer infektiösen Endokarditis behandelt worden. 7% wurden bereits zuvor am Herzen operiert. Ein Patient war i.v.-drogenabhängig.

Der Komorbiditätsindex nach Charlson lag im Mittel bei $1,4 \pm 1,3$. Als häufigste Begleiterkrankungen wurden arterielle Hypertonie (68%) und Diabetes mellitus (37%) verzeichnet.

Bei 70% der Patienten trat im Krankheitsverlauf Fieber auf. Der größte Teil war bei Aufnahme wach und orientiert. Im Mittel waren sowohl C-reaktives Protein und Leukozytenzahl erhöht, wobei die chirurgisch therapierte Patientengruppe signifikant höhere Werte aufwies.

Der logistische EuroScore betrug im Mittel $16,9 \pm 12,4$. Es bestand dabei ein signifikanter Unterschied zwischen konservativer und operativer Behandlungsgruppe (konservativ $11,4 \pm 7,0$ vs. chirurgisch $18,1 \pm 13,0$, $p=0,02$).

Tabelle 5 Patientencharakteristik

Variable	Gesamt	Konservative Behandlungs- gruppe	Operative Behandlung s-gruppe	p
Alter (Jahre)	66,2 ± 13,2	63,4 ± 14,8	66,7 ± 12,9	0,42
männliches Geschlecht	45/71 (63%)	8/12 (67%)	37/59 (63%)	0,80
Hypertonie	48/71 (68%)	8/12 (67%)	40/59 (68%)	0,94
Diabetes mellitus	26/71 (37%)	3/12 (25%)	23/59 (39%)	0,36
Diabetessubtyp				0,11
Diätisch kontrolliert	7/26 (27%)	0/7	7/7 (100%)	
Orale Antidiabetika	4/26 (15%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	
Insulinpflichtig	15/26 (58%)	1/15 (7%)	14/15 (93%)	
Body mass index (kg/m ²)	27.1 ± 6.2	27.2 ± 7.4	27.1 ± 5.9	0,96
Koronare Herzkrankheit	21/71 (30%)	1/12 (8%)	20/59 (34%)	0,08
Vorausgegangene Endokarditis	1/71 (1%)	0/12	1/59 (2%)	0,65
Fieber	50/71 (70%)	9/12 (75%)	41/59 (70%)	0,70
Prädisponierende Vorschädigung am Herzen	53/71 (75%)	8/12 (67%)	47/59 (80%)	0,33
i.v.-Drogengebrauch	2/71 (3%)	1/12 (8%)	1/59 (2%)	0,21
Vorausgegangener herzchirurgischer Eingriff	5/71 (7%)	0/12	5/59 (9%)	0,30
Logistischer EuroSCORE*	16,9 ± 12,4	11,4 ± 7,0	18,1 ± 13,0	0,02
Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1.73 m ²)**	82 ± 46	114 ± 48	76 ± 43	0,01
Hämoglobin (mmol/l)	6.6 ± 1.2	6.7 ± 0.8	6.5 ± 1.3	0,65
Leukozytenzahl (Gpt/l)	11.4 ± 6.3	7.1 ± 2.7	12.2 ± 6.5	0,009
C-reaktives Protein (mg/l)	84 ± 87	30 ± 17	99 ± 92	<0,001
Medikation bei Aufnahme				
Plättchenaggre- gationshemmer	14/71 (20%)	3/12 (25%)	11/59 (19%)	0,61
Orale Antikoagulation	2/71 (3%)	0/12	2/59 (3%)	0,52
Statin	11/71 (16%)	2/12 (17%)	9/59 (15%)	0,90
Betablocker	21/71 (30%)	5/12 (42%)	16/59 (27%)	0,31
ACE-Hemmer	32/71 (45%)	6/12 (50%)	26/59 (44%)	0,71

ERGEBNISSE

Wachheitsgrad bei Aufnahme				0,12
Wach	55/71 (78%)	12/12 (100%)	43/59 (73%)	
Lethargisch, somnolent oder desorientiert	13/71 (18%)	0	13/59 (22%)	
Komatös	3/71 (4%)	0	3/59 (5%)	
Chronische Erkrankung***	44/71 (62%)	5/12 (42%)	39/59 (66%)	0,11
Komorbiditätsindex nach Charlson	1,4 ± 1,3	1,0 ± 1,4	1,4 ± 1,3	0,32
Symptombeginn bis erster Arztkontakt (Tage)	14 ± 35	9 ± 10	15 ± 38	0,56
Verlegung aus einer anderen Klinik	66/71 (93%)	10/12 (83%)	56/59 (95%)	0,15

Abkürzungen: Gpt = Giga(10⁹)-Partikel; ACE=Angiotensin Converting Enzyme

* Der logistische EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wird als Punktesystem zur Vorhersage der herzchirurgisch bedingten Mortalität verwendet, wobei steigende Werte auf ein höheres Risiko hinweisen.³⁴

** Abschätzung mittels MDRD-Formel (modification of diet in renal disease)³⁹

*** Definiert nach dem Vorhandensein chronischer Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Leberzirrhose, Abhängigkeit von regelmäßiger Hämodialyse, maligner Tumor und Immunsuppression

4.1.2 Mikrobiologische Befunde und Antibiotikatherapie

Der am häufigsten in Blutkulturen gefundene Keim war Staphylokokkus aureus, gefolgt von Viridansstreptokokken und Enterokokken. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich dahingehend nicht signifikant. Bei 9% der Patienten ließ sich kein Keim nachweisen (Tabelle 6).

Im Mittel vergingen 25 Tage zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Beginn der Antibiotikatherapie.

Tabelle 6 Mikrobiologische Befunde und Zeit bis Beginn der Antibiotikatherapie

Variable	Gesamt	Konservative Behandlungs- gruppe	Operative Behandlungs- gruppe	p
Mikroorganismen in Blutkulturen				0,19
Staphylokokkus aureus	19/69 (28%)	1/12 (8%)	18/57 (32%)	
Viridans - Streptokokken	11/69 (16%)	4/12 (33%)	7/57 (12%)	
Enterokokken	11/69 (16%)	4/12 (33%)	7/57 (12%)	
Streptokokkus bovis	8/69 (11%)	1/12 (8%)	7/57 (12%)	
Koagulase-negative Staphylokokken	5/69 (7%)	1/12 (8%)	4/57 (7%)	
Mischinfektion	2/69 (3%)	0	2/57 (4%)	
Andere	7/69 (10%)	1/12 (8%)	6/57 (11%)	
Negative Blutkulturen	6/69 (9%)	0	6/57 (11%)	
Symptombeginn bis Beginn Antibiotikatherapie	25 ± 44	22 ± 16	26 ± 48	0,76

4.1.3 Echokardiographie und Computertomographie

Beim überwiegenden Teil der Patienten war die Mitralklappe betroffen, bei 13% waren beide linksseitigen Klappen befallen (Abbildung 5). Die durchschnittliche maximale Länge der Vegetationen betrug 17 ± 5 mm, wobei 94% mindestens Mobilitätsgrad 2 nach Sanfillipo et al. aufwiesen. Nahezu alle Patienten hatten eine milde oder moderate Klappeninsuffizienz (Tabelle 7). Bei 93% der Patienten wurde eine CT bei Aufnahme durchgeführt.

Abbildung 5 Lokalisation der Infektion

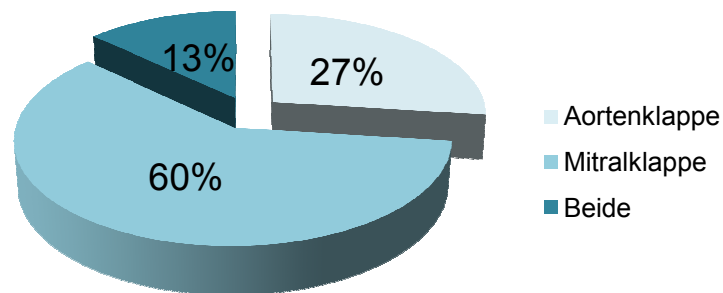


Tabelle 7 Befunde der Echokardiographie und Durchführung einer Computertomographie

Variable	Gesamt	Konservative Behandlungs- gruppe	Operative Behandlungs- gruppe	p
Betroffene Klappe				0,34
Mitralklappe	43/71 (60%)	8/12 (67%)	35/59 (59%)	
Aortenklappe	19/71 (27%)	4/12 (33%)	15/59 (25%)	
Beide	9/71 (13%)	0/12	9/59 (15%)	
Zahl der Vegetationen	1,4 ± 0,6	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,5	0,27
Maximale Länge der Vegetation(en) (mm)	17 ± 5	14 ± 4	18 ± 6	0,03
Vorhandensein mobiler Vegetationen	64/68 (94%)	11/12 (92%)	53/56 (95%)	0,69
Mobilitätsgrad				0,25
1	4/52 (8%)	1/11 (9%)	3/41 (7%)	
2	21/52 (40%)	4/11 (36%)	17/41 (41%)	
3	18/52 (35%)	6/11 (55%)	12/41 (29%)	
4	9/52 (17%)	0/11	9/41 (22%)	
Klappeninsuffizienz				0,80
Keine	4/71 (6%)	1/12 (8%)	3/56 (5%)	
Mild	32/67 (48%)	6/12 (50%)	26/56 (44%)	
Moderat	35/67 (52%)	5/12 (42%)	30/56 (51%)	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	62 ± 8	65 ± 8	61 ± 8	0,17
Computertomographie bei Aufnahme	66/71 (93%)	8/12 (67%)	58/59 (98%)	<0,001

4.1.4 Chirurgische Versorgung

59 Patienten (83%) wurden chirurgisch therapiert, 12 Patienten (17%) ausschließlich konservativ behandelt. Der größte Teil der operativ therapierten Patienten wurde mit einem biologischen Klappenersatz versorgt. Nur bei 8% der operierten Patienten konnte die native Klappe erhalten werden. Die mittlere Zeit zwischen Beginn der Antibiotikatherapie und chirurgischer Intervention betrug 5 ± 6 Tage. (Tabelle 8)

Tabelle 8 Chirurgische Intervention

Variable	Anzahl
Operationsverfahren	
Klappenersatz (biologisch)	43/59 (73%)
Klappenersatz (mechanisch)	9/59 (15%)
Rekonstruktion	5/59 (8%)
Biologischer und mechanischer Klappenersatz	1/59 (2%)
Klappenersatz und Rekonstruktion	1/59 (2%)
Symptombeginn bis Operation (Tage)	31 ± 48
Erster Arztkontakt bis Operation (Tage)	16 ± 31
Beginn Antibiotikatherapie bis Operation (Tage)	5 ± 6

4.2 Klinische Ereignisse

4.2.1 Prä- und intrahospitale Ereignisse

Bis zum Beginn der Antibiotikatherapie erlitten 62% der Patienten eine systemische Embolie. Hinsichtlich der Behandlungsgruppen gab es dahingehend keinen signifikanten Unterschied. Vor allem Milz, Gehirn und Niere waren betroffen.

Nach Beginn einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie trat bei 7% der Patienten eine symptomatisch systemische Embolie auf ohne signifikanten Unterschied zwischen den Therapiestrategien (0% konservativ versus 9% chirurgisch, $p=0,30$) (Abbildung 6).

Insgesamt starben 26 der 71 Patienten (37%) während des Krankenhausaufenthalts. Kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Todesursachen hielten sich dabei die Waage. Im Vergleich starben signifikant mehr Patienten, die chirurgisch therapiert wurden, als in der konservativ behandelten Gruppe (unadjustierte Analyse, 8% der konservativen, 42% der chirurgischen Gruppe, $p=0,03$, Log-rank-Test) (Tabelle 9).

Abbildung 6 Systemische Embolisationen vor und nach Beginn der Antibiotikatherapie

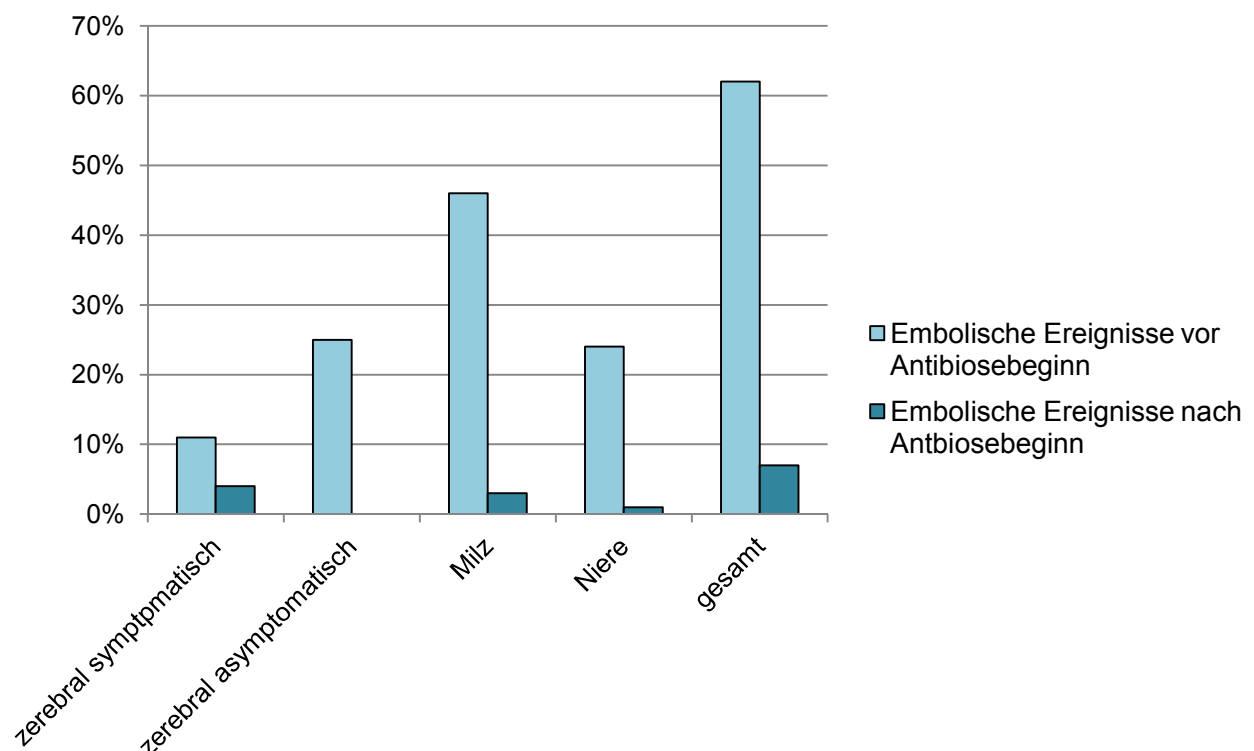


Tabelle 9 Klinische Ereignisse prä- und intrahospital

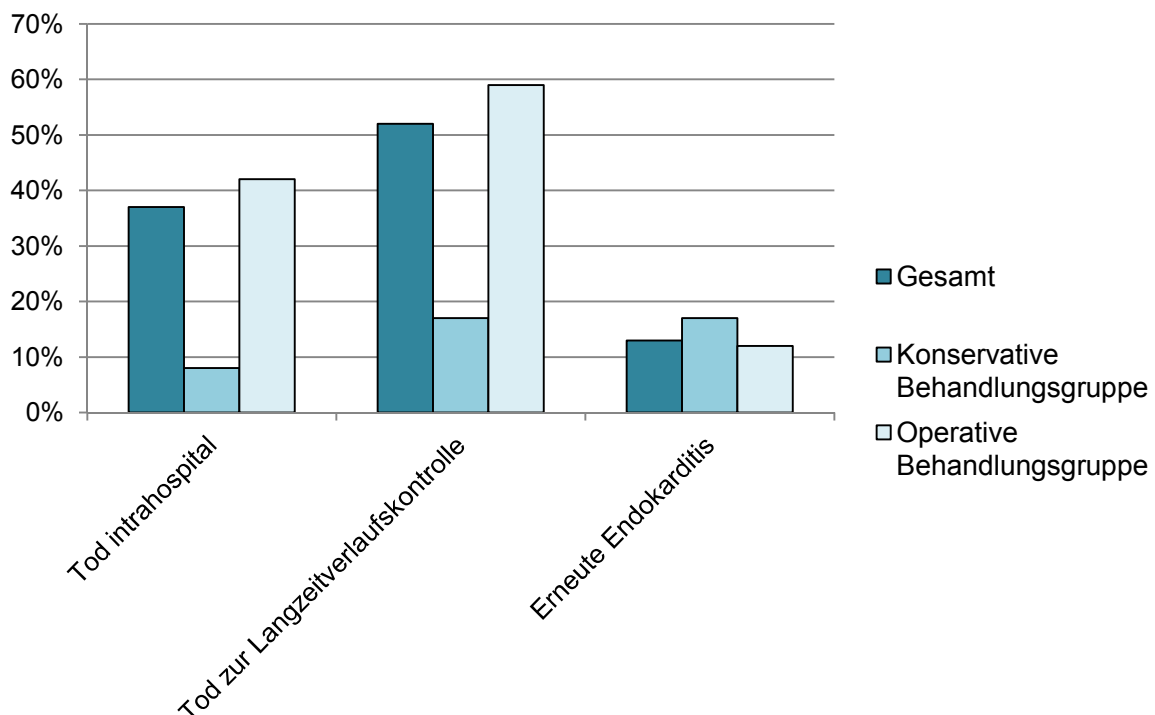
	Gesamt	Konservative Behandlungs- gruppe	Operative Behandlungs- gruppe	p- Wert
Systemische Embolisation vor Beginn der Antibiose	41/66 (62%)	5/8 (63%)	36/58 (62%)	0,98
Zerebral	23/64 (36%)	5/8 (63%)	18/56 (23%)	0,09
Nicht symptomatisch	7/64 (11%)	2/8 (25%)	5/56 (9%)	0,17
Symptomatischer Schlaganfall	16/64 (25%)	3/8 (38%)	13/56 (23%)	0,38
Milz	29/63 (46%)	1/7 (14%)	28/56 (50%)	0,07
Niere	15/63 (24%)	1/7 (14%)	14/56 (25%)	0,53
Klinisch symptomatische systemische Embolisation nach Beginn der Antibiose	5/71 (7%)	0/12 (0%)	5/59 (9%)	0,30
Zerebral	3/71 (4%)	0	3/59 (5%)	0,43
Milz	2/71 (3%)	0	2/59 (3%)	0,52
Niere	1/71 (1%)	0	1/59 (2%)	0,65
Tod	26/71 (37%)	1/12 (8%)	25/59 (42%)	0,03
Kardiovaskulär bedingter Tod	13/71 (18%)	0/12	13/59 (22%)	0,07
Nierenversagen mit Nierenersatzverfahren	18/69 (26%)	0	18/57 (32%)	0,02
BARC Typ 4 Blutung			6/57 (11%)	

Abkürzungen: BARC= Bleeding Academic Research Consortium

4.2.2 Klinische Ereignisse im Langzeitverlauf

Nach einer mittleren klinischen Langzeitverlaufskontrolle von $6,0 \pm 2,9$ Jahren lag die Gesamtmortalität bei 52%. Davon erfüllten 51% der Patienten die Definition eines kardiovaskulären Todes. 13% der Patienten erlitten mindestens eine wiederholte Episode einer Endokarditis, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab (17% der konservativen, 12% der chirurgischen Gruppe, $p=0,63$) (Abbildung 7). Der Unterschied in der Krankenhausmortalität zwischen den Gruppen hingegen blieb im Langzeit-Follow-up signifikant ($p=0,03$, Log-rank-Test). Allerdings bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität, wenn die Patienten den ursprünglichen Krankenhausaufenthalt überlebten (9% der konservativ therapierten, 29% der chirurgisch therapierten Patienten, unadjustierte Analyse, $p=0,73$, Log-rank-Test).

Abbildung 7 Klinische Ereignisse „Tod“ und „erneute Endokarditis“



4.3 Prädiktoren der Langzeitmortalität

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse waren folgende Variablen signifikante Prädiktoren der Langzeitmortalität (p-Wert <0,10):

Alter, Weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Nachweis von Staphylokokkus aureus in den Blutkulturen, Befall der Mitralklappe, Operative Behandlung (Tabelle 10).

Tabelle 10 Ergebnisse der univariaten Analyse

Variable	Koeffizient B	Hazard ratio [95% KI]	p-Wert
Alter	0,1	1,05 [1,01;1,09]	0,003
Weibliches Geschlecht	1,2	3,2 [1,6;6,3]	0,001
Body Mass Index	0,04	1,05 [0,99;1,11]	0,119
Diabetes mellitus	0,9	2,5 [1,3;4,7]	0,006
Systemische Embolie vor Beginn der Antibiotikatherapie	0,3	1,3 [0,7;2,6)	0,466
Zeit zwischen ersten Symptomen und Beginn der Antibiotikatherapie	-0,003	0,997 [0,988;1,006]	0,558
Zahl der Vegetationen	-0,5	0,6 [0,3;1,2]	0,128
Maximale Vegetationslänge	0,03	1,03 [0,97;1,08]	0,342
Vorhandensein mobiler Vegetationen	-1,7	0,2 [0,1;0,5]	0,002
Befall der Mitralklappe	1,03	2,8 [1,1;7,2]	0,032
Blutkulturen positiv für Staphylokokkus aureus	0,7	1,95 [0,99;3,86]	0,056
Vorhandensein vorausgegangener herzchirurgischer Eingriffe	0,2	1,3 [0,4;4,1]	0,686
Operativer Behandlung	1,5	4,31 [1,04;17,98]	0,045

Diese wurden in ein multivariablen Cox-Regressionsmodell aufgenommen. Keine dieser Variablen war ein unabhängiger Prädiktor der Langzeitmortalität, wobei jedoch mehrere Merkmale einen statistischen Trend aufwiesen. Dazu gehörten operative Behandlung, Befall der Mitralklappe, Staphylokokkus aureus positive Blutkulturen und steigendes Alter. Die höchste Hazard Ratio mit 3,9 (95%-KI [0,9; 16,6], $p = 0,06$) zeigte dabei der operative Behandlungsweg (Tabelle 11, Abbildung 8).

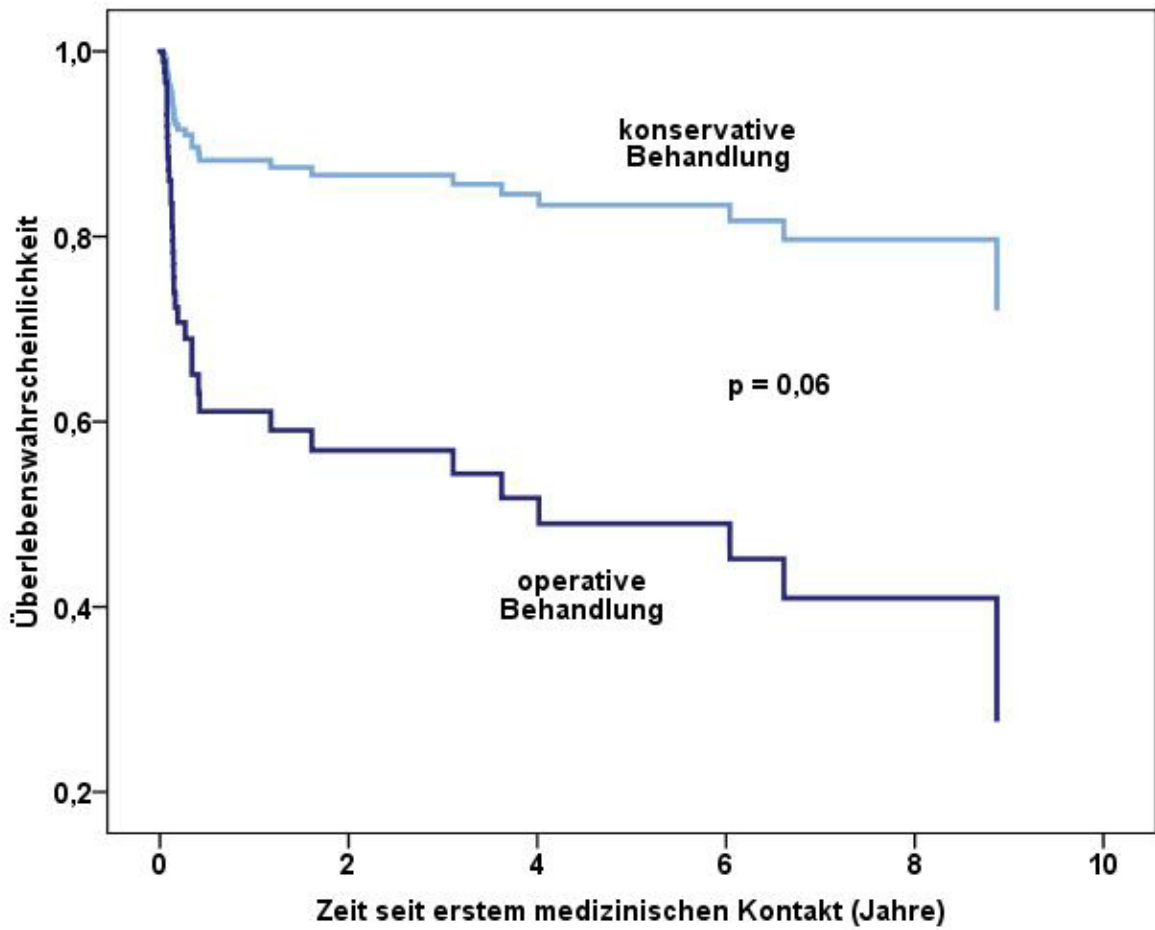
Tabelle 11 Prädiktoren der Langzeitmortalität in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse*

Variable	Koeffizient B	Hazard ratio [95% KI]	p-Wert
Operative Behandlung	1,4	3,9 [0,9;16,7]	0,06
Weibliches Geschlecht	0,7	2,0 [0,8;4,7]	0,12
Blutkulturen positiv für Staphylokokkus aureus	0,6	1,8 [0,9;3,7]	0,09
Alter	0,3	1,03 [1,00- 1,07]	0,08
Diabetes mellitus	0,4	1,4 [0,7- 2,9]	0,34
Befall der Mitralklappe	0,9	2,6 [0,9- 7,5]	0,09

* Alle Variablen mit einem p -Wert $< 0,10$ in der univariaten Analyse sind dargestellt.

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall

Abbildung 8 Adjustierte Überlebenswahrscheinlichkeitskurven zwischen konservativer und operativer Behandlung nach multivariater Cox-Regressionsanalyse



5 DISKUSSION

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um die erste Studie, die das klinische Outcome von Patienten mit einer linksseitigen infektiösen Endokarditis der Nativklappen und keiner weiteren Operationsindikation außer einer großen Vegetation beschreibt.

Die wichtigsten Ergebnisse sind:

1. Sowohl die Krankenhaus-, als auch die Langzeitmortalität der gesamten Patientenkohorte sind hoch.
2. Im Vergleich zu einer rein konservativen Behandlung zeigt sich bei operativem Vorgehen ein statistischer Trend zu einer erhöhten Mortalität. Dies ist hauptsächlich auf eine signifikant höhere Krankenhausmortalität zurückzuführen.
3. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zahl systemischer Embolien nach Behandlungsbeginn und erneuter Endokarditiden.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Subgruppe von Patienten wurde bisher nur in einer kleinen Zahl von Studien betrachtet, wie zum Beispiel im Euro Heart Survey, der beschreibt, dass lediglich 6% der chirurgisch behandelten Patienten wegen ihrer Vegetationsgröße allein operiert wurden oder bei der ICE-PCS-Studie, in der nur 51 der 1437 (3,5%) der Patienten wegen des Risikos einer systemischen Embolie aufgrund der Vegetationseigenschaft oder einer vorausgegangenen Embolie operiert wurden.^{28, 30}

Es soll dennoch anhand der vorliegenden Daten diskutiert werden, inwiefern eine Operation bei der betrachteten Patientenpopulation sinnvoll ist.

5.1 Abwägung der Befürwortung einer operativen Therapie

In die Überlegung, ob Patienten allein aufgrund der Größe der Vegetation operiert werden sollten, müssen verschiedene Punkte einbezogen werden.

- (1) Unter welchem Risiko stehen Endokarditispatienten mit großen und sehr großen Vegetationen?
- (2) Wie verändert sich dieses Risiko nach Beginn einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie?
- (3) Besteht nach aktueller Studienlage ein Überlebensvorteil für operativ therapierte Patienten?
- (4) Inwiefern beeinflusst die Dauer bis zur operativen Sanierung die Entscheidung?

5.1.1 Gründe für die Erwägung einer chirurgischen Therapie

5.1.1.1 Risikofaktoren für embolische Ereignisse

Der wichtigste Grund für eine Operation ist das Verhindern einer systemischen Embolisation, die mit einem Auftreten bei 21% bis 43% aller Endokarditispatienten und bei bis zu 60% der Patienten mit Vegetationen über 10 mm sehr häufig ist und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.^{3, 23, 32, 40, 41} Auch in dieser Arbeit liegt die Rate systemischer Embolien bei 62% bis zum Antibiosebeginn.

Einen maßgeblichen Prädiktor dieser Ereignisse stellt die Größe der Vegetation dar. So beschreiben mehrere Studien einen unabhängigen Zusammenhang zwischen Vegetationsgröße und embolischen Ereignissen.^{21, 31, 40, 42-44}

Tischler et al. beschrieben in einer Metaanalyse eine pooled Odds Ratio (OR) von 2,8 ($p<0,01$) und Thuny et al. eine OR von 9 ($p=0,004$) bei einer Vegetationsgröße >10 mm.^{21, 43} Lediglich Steckelberg et al. konnten einen solchen Zusammenhang nicht nachweisen.⁴⁵

Daneben beeinflusst auch die Mobilität der Vegetation die Inzidenz embolischer Ereignisse. Thuny et al. konnten dabei zeigen, dass eine starke Mobilität eine OR von 2,4 gegenüber keiner oder leichter Mobilität hat ($p=0,04$) und Di Salvo et al., dass moderate bis starke Mobilität eine Rate von 62% embolischer Ereignisse versus einer Rate von 20% bei keiner bis leichter Mobilität zeigt ($p<0,001$).^{21, 40}

Weitere Prädiktoren systemischer Embolien sind vorausgegangene embolische Ereignisse, die Infektion mit *Staphylokokkus aureus* und der Befall der Mitralklappe^{21, 31, 32, 40, 42, 44} Die Studienlage hinsichtlich des letzten Prädiktors ist jedoch kontrovers. So konnten drei Studien die Beteiligung der Mitralklappe als unabhängigen Prädiktor beschreiben^{21, 42, 44}. Eine zeigte einen Zusammenhang nur bei gleichzeitiger Infektion durch *Staphylokokkus aureus*³¹ und zwei Arbeiten sahen darin kein signifikant erhöhtes Risiko^{40, 41}.

5.1.1.2 Vegetationsgröße als Ursache erhöhter Mortalität

Die Vegetationsgröße erhöht nicht nur die Rate systemischer Embolien, sondern kann selbst ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität sein. So war bei Cabell et al. vor allem ein stark signifikanter Zusammenhang zur 30-Tage-Mortalität verzeichnet.⁴² Thuny et al. beschrieben das Relative Risiko als 1,03 pro Millimeter Vegetationsgröße, wobei auch in der multivariaten Analyse die Vegetationsgröße als unabhängiger Prädiktor signifikant blieb.²¹ Tischler et al. konnten den Zusammenhang in einer Meta-Analyse nicht zeigen, wobei allerdings der Wert der kalkulierten Q-Statistik mit 13,5 auf eine große Heterogenität der Studien hinweist.⁴³ Luaces et al. beschrieben zudem ein erhöhtes Risiko persistierender Infektion und septischen Schocks mit steigender Vegetationsgröße.⁴⁶ In der vorliegenden Arbeit zeigte die Vegetationsgröße keinen signifikanten Zusammenhang zu einer erhöhten Mortalität. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass einzig Patienten mit einer Vegetation ≥ 10 mm in die Studie eingeschlossen wurden. Der Unterschied für das Risiko zwischen großen und sehr großen Vegetationen ist möglicherweise nur von geringer Bedeutung.³¹

5.1.2 Entwicklung des Risikos embolischer Ereignisse unter Antibiotikatherapie

Mehrere Studien konnten zeigen, dass sich die Zahl embolischer Ereignisse nach Beginn einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie signifikant verringert.

So zeigte Vilacosta et al., dass nur 12,9% der Embolien nach Antibiosebeginn auftraten und Dickerman et al., dass das Relative Risiko eines embolischen Ereignisses von 4,82/1000 Patiententage in der ersten Woche nach Therapiebeginn auf 1,71/1000 Patiententage in der zweiten Woche fiel ($p < 0,001$).^{30, 31} Insgesamt finden 65 bis 82% der Embolien bis zum 15. Tag nach Antibiosebeginn statt.^{21, 30-32}

Auch in der vorliegenden Arbeit ereignete sich bei lediglich 7% der Patienten ein embolisches Ereignis nach Beginn der Antibiotikatherapie.

Eine sofortige Verringerung der Größe einer Vegetation ist dabei nicht entscheidend. Bei Vilacosta et al. blieben 83,8% der Vegetationen nach 14 ± 10 Tagen in ihrer Größe konstant. Dies führte allerdings nicht zu einer Prognoseverschlechterung gegenüber Patienten mit schrumpfenden Vegetationen. Die Zunahme der Größe einer Vegetation ging hingegen mit einem deutlich erhöhten Risiko einer erneuten Embolie einher.³¹

In allen oben genannten Studien zeigte sich die höchste Zahl der Embolien am Tag der Aufnahme im Krankenhaus, da diese häufig erst der Grund für die Inanspruchnahme medizinischer Hilfe sind. Dies bestätigte sich auch in der vorliegenden Arbeit. Eine Reduktion des größten Anteils embolischer Ereignisse kann somit durch eine chirurgische Therapie nicht erreicht werden.

5.1.3 Einfluss der Zeitspanne zwischen Beginn der Antibiotikatherapie und operativer Therapie

Ob ein Patient chirurgisch behandelt wird, entscheidet sich im größten Teil der Fälle erst nach Beginn einer Antibiotikatherapie. In der vorliegenden Arbeit verging zwischen Antibiosebeginn und Operation im Schnitt bereits eine Woche. Nach aktueller Studienlage ist das Embolierisiko somit bereits signifikant geringer. Hinzu kommt, dass die derzeitigen Leitlinien bei dieser Operationsindikation ein Zeitfenster bis zu wenigen Tagen bis zu einer Operation einräumen.² Damit besteht der Verdacht, dass das Hauptziel der Verringerung der Zahl neuer embolischer Ereignisse, durch herkömmliche operative Strategien nicht erreicht wird.

Kang et al. stellten in einer randomisierten Studie eine zeitige Operation und eine herkömmliche Therapie bei Patienten gegenüber, deren linksseitige Nativklappenendokarditis durch schwerwiegende Klappendysfunktion und große Vegetationen kompliziert ist. Es konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Operation dieser Patienten das Embolierisiko signifikant senken kann. Dabei bestand jedoch kein Überlebensvorteil zwischen den Behandlungsgruppen.⁴⁷

Daher sollte, insofern eine operative Therapie in Betracht gezogen wird, diese zeitnah erfolgen, um das gewünschte Ziel zu erreichen.

Dass trotzdem in der Studie von Kang et al. kein Überlebensvorteil besteht, impliziert, dass weitere Faktoren außer dem Auftreten embolischer Ereignisse die Mortalität signifikant beeinflussen.

Zu diesen zählen neben Alter und Komorbidität auch weibliches Geschlecht, eingeschränkte Nierenfunktion, Wachheitsgrad und eine Infektion mit *Staphylokokkus aureus*.^{21, 41, 44, 48} Hinzu kommt die Beteiligung der Mitralklappe, die auch bei der vorliegenden Kohorte eine Tendenz zu höherer Mortalität zeigte.

Diese Merkmale müssen daher gegebenenfalls in die Wahl der Therapiestrategie einbezogen werden.

5.1.4 Nutzen einer operativen Therapie

Kang et al. konnten zeigen, dass das Embolierisiko zumindest durch eine sehr zeitige operative Sanierung gegenüber einer verzögerten Operation nach mehreren Tagen oder Wochen gesenkt werden kann.

Jedoch ist bisher nicht bewiesen, inwiefern eine Operation überhaupt einen Überlebensvorteil bei Patienten mit infektiöser Linksherzendokarditis bietet.

Dabei stehen sich zum einen zwei Propensity Analysen zur 6-Monate-Mortalität gegenüber:

Vikram et al. konnten bei Patienten mit einer komplizierten Linksherzendokarditis der Nativklappen für operativ behandelte Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen.⁴⁸

Tleyjeh et al. gelang dies für Patienten mit Linksherzendokarditis der nativen und prothetischen Klappen nicht.⁴⁹

Zum anderen konnten Bannay et al. in einer prospektiven Studie zeigen, dass bei Patienten mit infektiöser Linksherzendokarditis und einer operativen Behandlungsstrategie genau wie in der vorliegenden Arbeit die intrahospitale Mortalität signifikant erhöht ist. Im Gegensatz zu den hier erhobenen Daten war jedoch die Langzeitmortalität nach fünf Jahren signifikant geringer als bei nicht operierten Patienten, sodass nach 88 Tagen der Überlebensvorteil bei operierten Patienten überwog.²⁴

Jedoch betrachtet keine der genannten Studien die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientengruppe gesondert.

In der vorliegenden Kohorte verstarben 42% der operativ therapierten Patienten während des Krankenhausaufenthaltes. Auch bestand im Langzeitverlauf kein Überlebensvorteil gegenüber konservativ behandelten Patienten.

Somit steht in der vorliegenden Arbeit ein Risiko von 6% für ein embolisches Ereignis nach Beginn der Antibiotikatherapie einem Risiko von 42% für operativ behandelte Patienten noch im Krankenhaus zu versterben gegenüber. Es besteht dabei kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rate neuer embolischer Ereignisse und erneuter Endokarditiden zwischen konservativer und operativer Behandlungsgruppe. Demnach wird der mögliche Benefit einer chirurgischen Behandlung hinsichtlich Prävention systemischer Embolien möglicherweise durch das bestehende Risiko einer Operation aufgehoben.

Es muss jedoch bedacht werden, dass vor allem die Zahl intrahospitaler Todesfälle im Vergleich zu anderen hier aufgeführten Studien sehr hoch ist. Dies ist nicht zuletzt der Tatsache geschuldet, dass das Alter der Patientenkohorte im Vergleich durchschnittlich zehn Jahre höher ist. Daher ist es möglich, dass in jüngeren Patientengruppen eine Verschiebung zum Vorteil der Operation besteht.

5.2 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die vorliegende Studie die erste ist, die sich exklusiv mit Patienten auseinandersetzt, bei denen allein eine große Vegetation bei einer infektiösen Endokarditis der linksseitigen Nativklappen als Operationsindikation vorliegt.

Es konnte gezeigt werden, dass eine operative Therapie bei diesen Patienten einen Trend zu einer erhöhten Mortalität gegenüber einer rein konservativen Behandlung aufweist. Eine konventionelle chirurgische Behandlung bei diesem Patientenkollektiv ist somit in Frage zu stellen.

Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Vergleichsgruppe und ihres Designs als beobachtende Kohortenstudie kann sie jedoch keine Empfehlung für die zukünftige Behandlungsstrategie für Patienten mit großen Vegetationen und keiner weiteren Operationsindikation darstellen.

Vor allem soll sie keinen Einfluss auf andere etablierte Operationsindikationen haben, die bereits durch andere Studien belegt sind.

Vielmehr sollen die hier vorgestellten Daten Diskussionsgrundlage und Anregungen für weitere Untersuchungen sein. Abschließend können die Ergebnisse nur durch randomisierte, prospektive Studien verifiziert werden.

Auch die Frage, ob weitere Unterschiede hinsichtlich Subgruppen mit Eigenschaften wie Alter, Geschlecht, Infektionslokalisation, Mobilität der Vegetation und Befunde der Mikrobiologie hinsichtlich der Erwägung einer operativen Therapie gemacht werden sollten, bedarf weiterer wissenschaftlicher Evidenz.

Die infektiöse Endokarditis ist und bleibt eine schwerwiegende Erkrankung und damit Herausforderung, der nur mit den Erfahrungen des behandelten Arztes hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes und einer engen, fächerübergreifenden Zusammenarbeit von Kardiologen, Kardiochirurgen, Mikrobiologen, Neurologen und anderen Fachrichtungen adäquat entgegen getreten werden kann.

5.3 Grenzen der Arbeit

Die wesentlichen Limitationen der vorliegenden Arbeit ergeben sich durch den Aufbau als beobachtende Kohortenstudie, wodurch Möglichkeiten für einen wissenschaftlichen Bias gegeben werden. Vor allem kann retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden, aus welchem Grund genau sich die behandelnden Ärzte für den jeweiligen Behandlungsweg beim einzelnen Patienten entschieden haben, da ein Teil dieser Faktoren möglicherweise nicht systematisch erfasst werden konnte. Patienten, für die ein konservativer Behandlungsweg als zu riskant angesehen wurde, wurden möglicherweise eher einer Operation zugeführt. Dadurch könnte sich ein Selektionsbias ergeben, der Patienten mit einem höheren Risiko eher der chirurgischen Behandlungsgruppe zuordnete. Außerdem könnte die Patientenpopulation nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation aller Linksherzklappenendokarditis der Nativklappen und großen Vegetationen darstellen, da dem Herzzentrum Leipzig als Zentrum der Tertiärversorgung vermehrt Patienten zuverlegt werden, die für eine mögliche Operation vorgesehen sind.

Prinzipiell könnte ein Survivor-Bias eingebracht worden sein. Dieser entsteht dadurch, dass Patienten, die initial länger leben eher einer operativen Therapie zugeführt werden, als solche, die zeitig während ihrer Hospitalisierung versterben und dadurch nicht länger für die Entscheidung zwischen konservativer und chirurgischer Therapie zur Verfügung stehen.⁵⁰ Da jedoch lediglich ein Patient der rein konservativ behandelten Patienten während des initialen Krankenhausaufenthaltes nach 34 Tagen starb, kann dies weitestgehend ausgeschlossen werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

Klinischer Verlauf von Patienten mit infektiöser Endokarditis der linksseitigen
Nativklappen und isolierten großen Vegetationen

eingereicht von:
Anne Freund

Geburtsdatum / Geburtsort:
16.06.1991 in Suhl

angefertigt am:
Herzzentrum Leipzig, Universitätsklinik

Betreuer:
Privatdozent Dr. med. Steffen Desch
Prof. Dr. med. Gerhard Schuler

Januar 2014

Ziel der Studie war es zu analysieren, inwiefern eine Operation bei Patienten mit einer infektiösen Endokarditis der linksseitigen Nativklappen und keiner weiteren Operationsindikation als einer Vegetationsgröße $\geq 10\text{mm}$, das Auftreten von systemischen Embolien, erneuten Endokarditiden und das Langzeitüberleben beeinflussen.

Dafür wurden alle Patienten, die zwischen Januar 2000 und Juni 2012 in der Klinik für Kardiologie des Herzzentrums Leipzig mit einer Linksherzendokarditis der

Nativklappen und einer Vegetationsgröße $\geq 10\text{mm}$ behandelt wurden, in ein Register aufgenommen. Alle Patienten mit anderen Operationsindikationen als ihrer Vegetationsgröße wurden ausgeschlossen. Es wurde eine Langzeitkontrolle hinsichtlich definierter klinischer Ereignisse durchgeführt.

71 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die mittlere Vegetationsgröße betrug $17 \pm 5\text{mm}$. 59 Patienten wurden nach einer mittleren Zeit von 5 ± 6 Tagen nach Beginn der Antibiotikatherapie operiert. Die übrigen 12 wurden rein konservativ behandelt. Das mittlere Follow-up erfolgte nach $6,0 \pm 2,9$ Jahren. Eine chirurgische Behandlungsstrategie war im Vergleich zu rein medikamentöser Therapie mit einer signifikanten Erhöhung der Langzeitmortalität verbunden ($p=0,03$, Log-rank-Test; unadjustierte Analyse). In einem multivariaten Cox-Regressionsmodell zeigten chirurgische Behandlung, Beteiligung der Mitralklappe, Staphylokokkus aureus-positive Blutkulturen und steigendes Alter einen Trend als unabhängige Beeinflussungsfaktoren der Langzeitmortalität.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich symptomatischer systemischer Embolien nach Therapiebeginn und Zahl erneuter Endokarditiden bestand nicht.

Daher scheint eine operative Behandlung von Patienten mit einer infektiösen Linksherzendokarditis der Nativklappen und großen Vegetationen ohne weitere Operationsindikationen, wie sie aktuell von europäischen und amerikanischen Leitlinien empfohlen wird, möglicherweise mit einer höheren Mortalität verbunden zu sein.

Eine kontrollierte randomisierte Studie zur Gegenüberstellung von operativer und konservativer Behandlung dieser Subgruppe von Endokarditispatienten ist deshalb erstrebenswert.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. N Engl J Med 2013;369:785.
2. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009;30:2369-413.
3. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169:463-73.
4. Que YA, Haeffliger JA, Piroth L, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis. J Exp Med 2005;201:1627-35.
5. Sexton DJ, Calderwood SB, Baron EL. Pathogenesis of vegetation formation in infective endocarditis. 2012.
6. <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getpic-fra.cfm?id=000979>. 15. Oktober 2013
7. Vrettou AR, Zacharoulis A, Lerakis S, Kremastinos DT. Revealing infective endocarditis complications by echocardiography: the value of real-time 3D transesophageal echocardiography. Hellenic J Cardiol;54:147-9.
8. Contrepolis A. Towards a history of infective endocarditis. Med Hist 1996;40:25-54.
9. Toellner R. Illustrierte Geschichte der Medizin. Deutsche Bearbeitung unter der fachlichen Beratung des Instituts für Theorie und Geschichte der Medizin an der Universität Münster. Erlangen: Karl Müller Verlag (genehmigte Sonderausgabe); 1992.
10. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J 1885;1:577-9.
11. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J 1885;1:522-6.
12. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J 1885;1:467-70.

-
13. Kay JH, Bernstein S, Feinstein D, Biddle M. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *N Engl J Med* 1961;264:907-10.
 14. Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, Sacchi TJ, Patel R. History of the evolution of echocardiography. *Int J Cardiol* 2004;97:1-6.
 15. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:614-7.
 16. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
 17. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*;59:1968-76.
 18. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*;85:422-6.
 19. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*;11:48.
 20. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-30.
 21. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69-75.
 22. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39:849-57.
 23. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Jr., et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-9.
 24. Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*;32:2003-15.
 25. Edge S, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New-York: Springer-Verlag; 2009.

-
26. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG, Jr. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med*;172:363-5.
 27. Fowler VG, Jr., Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21.
 28. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571-5.
 29. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.
 30. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086-94.
 31. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-95.
 32. Fabri J, Jr., Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006;110:334-9.
 33. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
 34. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:881-2.
 35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
 36. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*;33:2451-96.

-
37. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191-9.
 38. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.
 39. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
 40. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-76.
 41. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933-40.
 42. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75-80.
 43. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:562-8.
 44. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:311-6.
 45. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40.
 46. Luaces M, Vilacosta I, Fernandez C, et al. Vegetation size at diagnosis in infective endocarditis: influencing factors and prognostic implications. *Int J Cardiol* 2009;137:76-8.
 47. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466-73.
 48. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207-14.
 49. Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007;115:1721-8.

50. Sy RW, Bannon PG, Bayfield MS, Brown C, Kritharides L. Survivor treatment selection bias and outcomes research: a case study of surgery in infective endocarditis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:469-74.

8 ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

9 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Anne Freund
Geburtsdatum	16.06.1991
Geburtsort	Suhl

Schulische Ausbildung

August 1997 - Juni 2001	Grundschule in Suhl
August 2001 - Juni 2009	1. Staatliches Gymnasium Suhl

Studium

seit Oktober 2009	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
5. September 2011	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

02/2012 – 03/2012	Herzzentrum Leipzig, Klinik für Kardiologie
07/2012 – 08/2012	Ameos Klinikum Ueckermünde, Klinik für Chirurgie, Unfallchirurgie/Orthopädie
09/2012 – 10/2012	Allgemeinarztpraxis Dipl.-Med. Sybille Busch-Bendig, Leipzig
07/2013 – 08/2013	Worthing Hospital, Accident & Emergency Department, England

Leipzig, Januar 2014

10 DANKSGAGUNG

Ich danke den Mitarbeitern des Herzzentrums, die stets bemüht waren, mir hilfreich zur Seite zu stehen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, besonders bei meinen Eltern Grit und Holger, die mich stets auf meinem Lebensweg unterstützten und ohne die die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein weiterer Dank gilt meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr für mich hatten, besonders Franziska Mettke, die mich stets ermutigte.

Uwe Planitzer danke ich für die hilfreichen Ratschläge während der Korrekturphase.

Der größte Dank gilt allerdings meinem Betreuer Herrn Privatdozenten Dr. med. Steffen Desch, der mir dieses Thema überließ und auf den ich mich zu jeder Zeit hundertprozentig verlassen konnte.